

Л. Г. Алмакаева, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова, В. Г. Доля, М. С. Алмакаев

МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ МЕЛОКСИКАМА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Для трансфера технологии от разработки до производства раствора для инъекций на основе мелоксикама проведено масштабирование технологического процесса в лабораторных, пилотных и производственных условиях. Масштабирование проведено с применением таких критериев: использование на различных стадиях масштабирования оборудования с одинаковыми принципами работы; выявление критических показателей качества сырья и готового продукта, критических параметров технологического процесса производства препарата; сбор адекватных данных процессов и качества, производимого продукта. Масштабирование процесса позволило определить оптимальные параметры технологического процесса промышленного производства раствора для инъекций, на основе мелоксикама, с запланированными показателями качества. Трансфер технологии производства с малого объема лабораторной серии продукта на промышленный объем обеспечил выпуск препарата с постоянными характеристиками от серии к серии.

Ключевые слова: мелоксикам, раствор для инъекций, масштабирование, трансфер.

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологии соединяет различные этапы жизненного цикла лекарственного средства (ЛС) и сам является важным этапом этого цикла. Главное содержание переноса технологии – передача знаний и информации о продукте и процессе, а его цель состоит в воспроизведении продукта и процесса, которые будут соответствовать требованиям, показателям и параметрам, определенным при фармацевтической разработке лекарственного средства и изложенным в регистрационном досье [1, 2].

В случае ЛС трансфер технологий должен учитывать требования к их качеству, безопасности и эффективности, соблюдение которых является обязательным условием их производства и реализации. Важной частью переноса технологии является масштабирование процесса, которое представляет собой увеличение объема серии от лабораторного до промышленного. Для того, чтобы технологический процесс промышленного производства ЛС обеспечивал воспроизводимость лекарственной формы от серии к серии, а выпуск продукции был с неизменными заданными характеристиками, необходимо провести качественное масштабирование, которое является важным этапом трансфера технологии произ-

водства раствора для инъекций на основе мелоксикама [1, 2]. В международной практике выделяют три последовательные основные фазы масштабирования, каждая из которых имеет свои задачи. Лабораторная фаза – стадия, на которой в лабораторных условиях проводятся научные исследования по разработке технологического процесса ЛС. Задачей этой стадии является наработка опытных образцов продукта для микробиологических и первых фаз клинических испытаний. Как правило, лабораторный масштаб серии составляет от 1/1000 до 1/100 от промышленного масштаба продукции. Для серий промежуточного масштаба, необходимых для клинических исследований, часто используют пилотную фазу, в ходе которой ЛС производится при помощи процедуры, полностью представляющей и воспроизводящей процесс, используемый для промышленных серий. Пилотный масштаб составляет 1/10 промышленной серии. Для производства коммерческих серий процесс масштабируется до окончательного промышленного объема (промышленная фаза). В некоторых случаях изменение технологического процесса от лабораторного масштаба к промышленному требует изменения состава и количества вспомогательных веществ по сравнению с заявленными при регистрации значениями [1–4].

Цель данного исследования заключалась в определении критических технологических параметров при масштабировании технологического процесса и изучении их влияния на ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл» при переносе технологического процесса с лабораторного оборудования в условия промышленного производства.

Для корректного масштабирования нами учитывались такие важные критерии масштабирования, как:

- использование оборудования с одинаковыми принципами работы как в лаборатории, так и в промышленных условиях;
- выявление критических свойств компонентов и рецептуры на ранних стадиях разработки;
- идентификация критических параметров процесса на стадии пилотного производства;
- использование технических моделей или коэффициентов масштабирования;
- сбор адекватных данных процессов и качества продукта, чтобы полностью охарактеризовать каждое операционное оборудование [7–8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследований – промежуточные продукты на различных стадиях технологического процесса получения ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл», критические технологические параметры при масштабировании технологического процесса, ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл», оригинальное ЛС «Мовалис, раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл», производства фирмы «Берингер Ингельхайм Еспана С.А.», Испания [5]. В процессе масштабирования проводили качественный и количественный контроль образцов ЛС по показателям, характеризующим стабильность: pH, содержание мелоксикама, прозрачность, посторонние примеси, механические включения, стерильность, бактериальные эндотоксины по методам, описанным в ГФУ [6] и нормативной документации на ЛС.

Для получения лабораторных, пилотных и промышленных серий ЛС для инъекций на основе мелоксикама использовали оборудование с одинаковым принципом работы, но разных габаритных размеров и

разной производительности. Масштабирование процесса производства ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл» проводили на производственном участке цеха одного из фармацевтических предприятий Украины. Было использовано следующее оборудование: реактор для приготовления раствора, фирмы KATES, Польша, оснащенный рубашкой и мешалкой с магнитным приводом, объемом 400 л, материальная линия с фильтрами стерилизующей фильтрации, машина для мойки ампул, тоннель стерилизационный, машина для наполнения и запаивания ампул, производитель «Rota», Германия и паровой стерилизатор STERIVAP, производитель «Fedegary», Италия.

При масштабировании выполняли следующие требования:

- оборудование отличалось по производительности, но работало по одинаковым операционным принципам;
- серии ЛС были произведены в соответствии с принципами GMP;
- использовали одинаковые нормативные документы, технологические процессы, воспроизводился одинаковый состав ЛС и проводился соответствующий контроль.

Перенос технологии из лаборатории на опытно-промышленный участок цеха производства инъекционных лекарственных средств предполагал передачу технологии и информации в другое подразделение. В производственный цех был передан полный пакет документов: проект Протокола получения серии, информация по действующим и вспомогательным веществам ЛС, спецификации на промежуточный и готовый продукты, рекомендации по очистке оборудования, а также проведено обучение персонала цеха [7–8].

ЛС было наработано в разных количествах (1 л – лабораторная серия, 10 л – пилотная, 100 л – производственная серия), в результате наработки получены продукты, по показателям качества соответствующие требованиям МКК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В самом начале проведения масштабирования технологического процесса ЛС, в лаборатории были определены критические технологические параметры для каж-

дой стадии приготовления раствора для инъекций на основе мелоксикама.

Стадия приготовления раствора:

- температура растворения действующего и вспомогательных веществ;
- время растворения ингредиентов;
- скорость перемешивания;
- давление азота при фильтрации;
- размер пор фильтрующего материала.

Стадия наполнения и герметизации ампул с раствором:

- давление азота при наполнении;
- время запайки ампул.

Стадия стерилизации ампул с раствором:

- температура стерилизации;
- давление при стерилизации;
- время стерилизации.

В результате масштабирования установлено:

- на стадии приготовления раствора было увеличено время растворения действующего и вспомогательных веществ в реакторе, а также скорость вращения мешалки, что можно отнести к незначи-

тельным изменениям. Порядок введения ингредиентов в раствор и температура их растворения осталась неизменной. При переходе от лабораторной серии к промышленной было увеличено давление при фильтрации раствора, тоже незначительное изменение, размер пор фильтрующего материала остался неизменным;

– на стадии наполнения и герметизации ампул и на стадии стерилизации ампул с раствором при масштабировании технологического процесса ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл» параметры технологического процесса производства остались неизменными;

– процесс масштабирования проведен с выполнением всех перечисленных выше требований, а технология получения ЛС является идентичной для серий размером 1 л, 10 л и 100 л.

На каждом этапе наработки нами были проведены сравнительные анализы серий ЛС, полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели качества промежуточных продуктов ЛС для инъекций на основе мелоксикама в процессе масштабирования

Показатели качества, ед. измерения	Критерии приемлемости	Полученные результаты, размер серии, л/шт.		
		1 (650)	10 (6500)	100 (65000)
Раствор мелоксикама приготовленный				
Внешний вид	Прозрачный, желтый с зеленоватым оттенком	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Прозрачность	Должен быть прозрачным	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
pH	8,4–8,9 (на момент выпуска)	8,7	8,8	8,75
Количественное содержание, мелоксикам, мг/мл	От 9,5 до 10,5 (на момент выпуска)	10,1	10,0	10,08
Раствор мелоксикама фильтрованный				
Механические включения	Отсутствие	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Прозрачность	Должен быть прозрачным	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
Раствор мелоксикама в ампулах				
Объем наполнения, мл	Не менее номинального (1,5)	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Качество запайки ампул	Герметичность	Герметичны	Герметичны	Герметичны
Микробиологи- ческая нагрузка	Соответствует требованиям	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Раствор мелоксикама в ампулах стерилизованный				
Стерильность	Должен быть стерильным	Стерилен	Стерилен	Стерилен
Бактериальные эндотоксины, МЕ/мг	Менее 230	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Механические включения	Отсутствие	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Результаты контроля показателей качества полученного ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах» (лабораторная, пилотная и промышленная серии) приведены в таблице 2.

Как видно из данных таблиц 1 и 2, показатели качества промежуточных продуктов раствора для инъекций на основе мелоксикама на всех стадиях производства, а также показатели качества ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл» серий разного масштаба соответствуют установленным критериям. ЛС является по существу аналогичным оригинальному ЛС «Мовалис, раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл», производства фирмы «Берингер Ингельхайм

Еспана С.А.», Испания и удовлетворяет критериям одного и того же количественного и качественного состава в отношении действующих веществ, одной и той же лекарственной формы. «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл» является фармацевтически эквивалентным ЛС-аналогу, содержит ту же активную субстанцию.

Разработанная технология производства ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл» и масштабирование данной технологии в производство позволяет производить ЛС от серии к серии, отвечающий требованиям ГФУ и нормативной документации на него.

Таблица 2 – Показатели качества ЛС для инъекций на основе мелоксикама в процессе масштабирования

Показатели качества	Требования спецификации	Размер серии, л/шт		
		1 (650)	10 (6500)	100 (65000)
		лабораторная	пилотная	промышленная
Прозрачность	Должен быть прозрачным	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
pH	8,4–8,9 (на момент выпуска)	8,72	8,83	8,74
Сопутствующие примеси, %	Примеси А, С, D – не более 0,5%. Примеси В – не более 0,2%. Какой-либо другой неспецифической примеси – не более 0,2%. Сумма примесей – не более 1,0%.	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Извлекаемый объем, мл	Не менее 1,5 мл	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Механические включения (видимые частицы)	Должен быть практически свободным от частиц	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Механические включения (невидимые частицы, шт)	Для частиц ≥ 10 мкм – не более 6000 в ампуле; для частиц ≥ 25 мкм – не более 600 в ампуле	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Стерильность	Должен быть стерильным	Стерилен	Стерилен	Стерилен
Бактериальные эндотоксины, МЕ/мг	Менее 230	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Количественное содержание, мелоксикам, мг/мл	От 9,5 до 10,5 (на момент выпуска)	10,05	10,1	10,07

ВЫВОДЫ

1. Для трансфера технологии от разработки до производства ЛС «Мелоксикам, раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по

1,5 мл» проведено масштабирование технологического процесса в лабораторных, пилотных и производственных условиях.

2. Масштабирование проведено с применением критериев:

– использование на различных стадиях масштабирования оборудования с одинаковыми принципами работы;

– выявление критических показателей качества сырья и готового продукта, критических параметров технологического процесса;

– сбор адекватных данных по качеству продукта.

3. Трансфер технологии производства с малого объема лабораторной серии продукта на промышленный объем обеспечил выпуск ЛС с постоянными характеристиками.

SUMMARY

L. G. Almakaeva, L. G. Naumenok,
N.V. Begunova, V. G. Dolya, M. S. Almakaev
SCALING PRODUCTION PROCESS
OF SOLUTION FOR INJECTION BASED
ON MELOXICAM

The scaling of the technological process has been performed for the transfer of technology from the stages of development to production of the solution for injection based on meloxicam in laboratory, pilot and manufacturing conditions. The scaling has been performed using the following criteria: the use of scaling equipment with the same principles of operation at different stages; identifying critical indices of raw material and finished product quality, critical parameters of the technological process of the drug manufacture; adequate data collection of processes and product quality. Scaling the process has made it possible to determine optimum process parameters of industrial manufacture of the solution for injection based on meloxicam with planned quality indicators. The transfer of the manufacture technology from a small product batch size to the industrial batch size has provided the drug manufacture with constant characteristics from one batch to another.

Keywords: meloxicam, solution for injection, scaling, transfer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Береговых, В. В. Перенос технологии при создании производства лекарственного препарата / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 49–57.

2. Береговых, В. В. Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии при производстве лекарственных средств / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – С. 117–122.

3. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 33 с.

4. Лікарські засоби. Валідація процесів. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2004. – К.: МОЗ України, 2004. – 11 с.

5. Electronic Medicines Compendium (eMC) [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.resourceclinical.com/parenteral-drug-ther. – Дата доступа: 01.07.2017.

6. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". – 1-е вид. – Харків, 2001. – 556 с. (Доповнення 1. – 2004. – 520 с.; Доповнення 2. – 2008. – 620 с.; Доповнення 3. – 2009. – 280 с.; Доповнення 4. – 2011. – 540 с.).

7. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. – No. 961. – 2011.

8. Technology Transfer. Good Practice Guide. – ISPE. – 2003.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,
г. Харьков, ул. Валентиновская, 4,
Национальный фармацевтический университет,
Научно-исследовательская лаборатория
парентеральных и оральных редких
лекарственных средств,
тел.: (057) 68–56–71,
e-mail: naumenok@ukr.net,
Науменок Л. Г.

Поступила 07.07.2017 г.